



⑫

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

㉑ Numéro de dépôt: 85401481.8

㉓ Int. Cl.⁴: C 07 D 401/04, A 61 K 31/445

㉒ Date de dépôt: 18.07.85

㉔ Priorité: 19.07.84 FR 8411432

㉕ Demandeur: ROUSSEL-UCLAF, 35, boulevard des Invalides, F-75007 Paris (FR)

㉖ Date de publication de la demande: 22.01.86
Bulletin 86/4

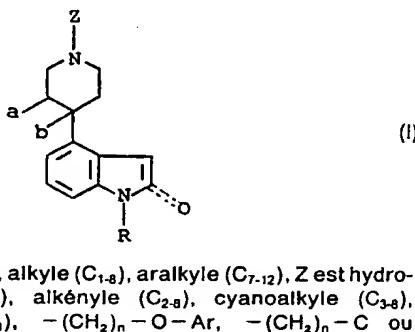
㉗ Inventeur: Guillaume, Jacques, 15, avenue du Belvédère (appt. 1904), F-93310 Le Pre Saint Gervais (FR)
Inventeur: Clemence, François, 2, rue Turgot, F-75009 Paris (FR)
Inventeur: Nedelec, Lucien, 45, boulevard de L'Ouest, F-93340 Le Raincy (FR)
Inventeur: Delevallée, Françoise, 48-50, avenue de la Dame Blanche, F-94120 Fontenay Sous Bois (FR)

㉘ Etats contractants désignés: BE CH DE FR GB IT LI LU NL

㉙ Mandataire: Bourgouin, André et al,
ROUSSEL-UCLAF 111, route de Noisy Boîte postale no 9, F-93230 Romainville (FR)

㉚ Nouveaux dérivés de l'indole, leur préparation, leur application comme médicaments et les compositions les renfermant.

㉛ La présente invention concerne les composés (I), et leurs sels avec les acides:



alkoxy (C₁₋₅), halogène, OH, CF₃, OCF₃, NO₂, NH₂) ou Z est un cycloalkylalkyle (C₄₋₁₂) et a et b représentent chacun un hydrogène, ou a est hydrogène et b est OH ou alkoxy, ou a et b forment une liaison carbone-carbone et le groupement 2-oxo en pointillés signifie la présence éventuelle de ce groupement.

L'invention concerne aussi un procédé de préparation des composés de formule (I), leur application comme médicament et les compositions les renfermant.

A1

O 169 148

EP

où R est hydrogène, alkyle (C₁₋₈), aralkyle (C₇₋₁₂), Z est hydrogène, alkyle (C₁₋₈), alkényle (C₂₋₈), cyanoalkyle (C₃₋₈), hydroxyalkyle (C₂₋₈), -(CH₂)_n-O-Ar, -(CH₂)_n-C=O ou -CH₂-CH(OH)-CH₂-O-Ar, n varie de 2 à 8 et Ar est aryle ou

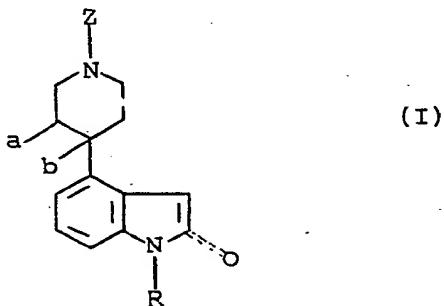
héteroaryl (éventuellement substitué par alkyle (C₁₋₈), alkoxy (C₁₋₅), halogène, OH, hydroxyalkyle (C₁₋₅), alkényle, alkényloxy, alkynyle, alkynyoxy, nitro, amino, CF₃) ou Z est un aralkyle (C₇₋₁₂) (éventuellement substitué par alkyle (C₁₋₈),

Nouveaux dérivés de l'indole, leur préparation, leur application comme médicaments et les compositions les renfermant.

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de l'indole, leur procédé de préparation, leur application comme médicament et les compositions les renfermant.

L'invention a pour objet les composés de formule (I) :

5



10

dans laquelle

R représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant de 1 à 8
15 atomes de carbone ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 12 atomes de
carbone,

Z représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant de 1 à 8
atomes de carbone, un radical alkényle renfermant de 2 à 8 atomes de
carbone, un radical cyanoalkyle renfermant de 3 à 8 atomes de carbone, un
20 radical hydroxyalkyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, un radical
de formule $-(CH_2)_n-O-Ar$, de formule $-(CH_2)_n-C(=O)-Ar$ ou de formule

$-CH_2-CH(OH)-CH_2-O-Ar$, dans lesquelles n représente un nombre entier

25 pouvant varier de 2 à 8 et Ar représente un radical aryle ou hétéroaryle

éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis dans le groupe formé par les radicaux alkyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, alkoxy renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, les atomes d'halogène, le radical hydroxy, les radicaux hydroxyalkyle renfermant de 5 à 1 à 5 atomes de carbone, les radicaux alkényle, alkényloxy, alkynyle, alkynyloxy, nitro, amino, trifluorométhyle, ou Z représente un radical aralkyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis dans le groupe formé par les radicaux alkyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, alcoxy renfermant 10 de 1 à 5 atomes de carbone, les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, trifluorométhyle, trifluoro-méthoxy, nitro et amino ou Z représente un radical cycloalkylalkyle renfermant de 4 à 12 atomes de carbone et,

- ou bien a et b représentent chacun un atome d'hydrogène,
- 15 - ou bien a représente un atome d'hydrogène et b représente un radical hydroxyle ou un radical alkoxy renfermant de 1 à 8 atomes de carbone,
- ou bien a et b forment ensemble une double liaison carbone-carbone et le groupement 2-oxo en pointillés sur le noyau indole signifie la présence éventuelle du groupement 2-oxo, étant entendu que lorsque le groupement 20 2-oxo est présent sur le noyau indole, la double liaison carbone-carbone du noyau indole n'existe plus, ainsi que les sels d'addition avec les acides des composés de formule (I).

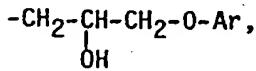
Lorsque R représente un radical alkyle, il s'agit de préférence du radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle ou n-pentyle.

Lorsque R représente un radical aralkyle, il s'agit de préférence du radical benzyle.

Lorsque Z représente un radical alkyle ou hydroxyalkyle, alkyle représente de préférence un radical méthyle, éthyle, n-propyle ou 30 isopropyle, n-butyle ou isobutyle, n-pentyle.

Lorsque Z représente un radical cyanoalkyle, alkyle représente de préférence un radical éthyle, n-propyle ou isopropyle, n-butyle ou isobutyle, n-pentyle.

Lorsque Z représente un radical $-(CH_2)_n-O-Ar$, $-CH_2)_n-C(=O)-Ar$ ou 35



n est de préférence un nombre entier pouvant varier de 2 à 4 et Ar représente un radical aryle ou hétéroaryle renfermant de 4 à 10 atomes de 40 carbone, tels qu'un radical phényle, naphtyle, pyridyle, thiényle,

thiazolyle.

L'aryle ou l'hétéroaryle peut être substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, alkoxy, hydroxyalkyle, tels que ceux mentionnés ci-dessus pour R et Z, atomes d'halogène tels que chlore, brome ou fluor, alkényles 5 tels que éthényle, propényle, alkényloxy tels que éthényloxy ou propényloxy, alkynyles tels que éthynyle ou propynyle, alkynyloxy tel que propynyloxy.

Lorsque Z représente un radical aralkyle, on entend de préférence par aralkyle un radical benzyle ou phénéthyle ou phénylpropyle.

10 Lorsque Z représente un radical aralkyle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, on entend de préférence par halogène un atome de chlore ou de brome.

Lorsque Z représente un radical aralkyle substitué par un ou plusieurs radicaux alkyles, on entend de préférence par alkyle, un radical méthyle 15 ou éthyle.

Lorsque Z représente un radical aralkyle substitué par un ou plusieurs radicaux alkoxy, on entend de préférence par alkoxy, un radical méthoxy ou éthoxy.

Lorsque Z représente un radical cycloalkylalkyle, il s'agit de 20 préférence d'un radical cyclopropylalkyle ou cyclohexylalkyle, par exemple du radical cyclopropylméthyle, cyclopropyléthyle ou cyclopropyle n-propyle, cyclohexylméthyle, cyclohexyléthyle ou cyclohexyl n-propyle.

Lorsque b représente un radical alkoxy, il s'agit de préférence du radical méthoxy ou éthoxy.

25 Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, acétique, propionique, formique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcanesulfoniques tels que l'acide 30 méthane sulfonique et arylsulfoniques, tels que l'acide benzène sulfinique.

L'invention concerne notamment les composés de formule (I) pour lesquels R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, ainsi que leurs sels d'addition avec les 35 acides.

L'invention concerne aussi particulièrement les composés de formule (I) pour lesquels Z représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical $-(CH_2)_n-O-Ar$ ou $-CH_2-CH-CH_2-O-Ar$ dans lesquels n représente un nombre entier pouvant

varier de 2 à 4 et Ar un radical phényle ou thiényle éventuellement substitués, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides et plus particulièrement parmi ceux-ci, ceux pour lesquels Z représente un radical $-\text{CH}_2\text{-CH-CH}_2\text{-O-Ar}$, Ar étant un radical phényle substitué par

5 OH

un groupement propényloxy, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

L'invention concerne aussi notamment les composés de formule (I) pour lesquels a et b représentent chacun un atome d'hydrogène, ainsi que leurs 10 sels d'addition avec les acides, ceux pour lesquels a et b forment ensemble une double liaison carbone-carbone, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides et ceux pour lesquels a représente un atome d'hydrogène et b un radical hydroxyle ou un radical méthoxy, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

15 Parmi les produits de formule (I), on peut citer tout particulièrement - le 1,3-dihydro 4-/1-/2-hydroxy 3-/2-(2-propényloxy) phénoxy/ propyl/ 1,2,3,6-tétrahydro 4-pyridinyl/ 2H-indol-2-one et son chlorhydrate; - le 4-(4-méthoxy 4-pipéridinyl) 1H-indole et son fumarate; - le 4-(1H-indol-4-yl) -//2-(2-propényloxy) phénoxy/ méthyl/ 1,2,3,6-20 tétrahydro 1-pyridine éthanol et son oxalate.

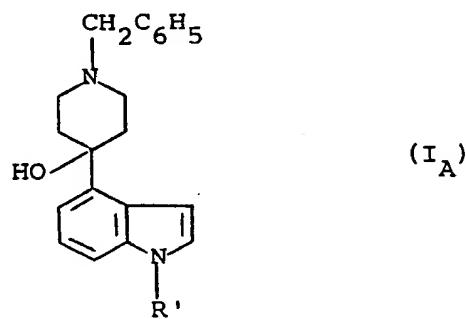
L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis ci-dessus, ainsi que de leurs sels, caractérisé en ce que l'on condense la N-benzyl 4-pipéridone avec un composé de formule (II) :

25



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R' un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical aralkyle renfermant de 30 7 à 12 atomes de carbone, pour obtenir un composé de formule (I_A) :

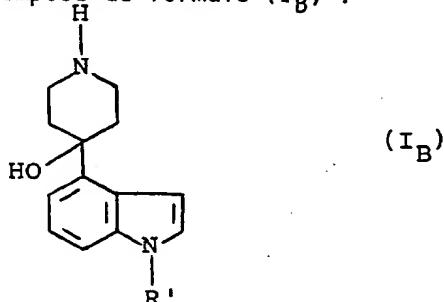
35



40 puis, si désiré, soumet le composé de formule (I_A) à l'action d'un agent

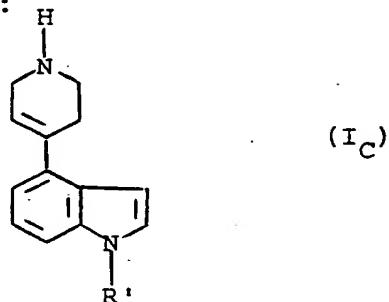
de clivage du groupement benzyle porté par l'azote du groupement pipéridinyle, pour obtenir un composé de formule (I_B) :

5



10 que l'on soumet, si désiré, à l'action d'un agent de déshydratation, pour obtenir un composé de formule (I_C) :

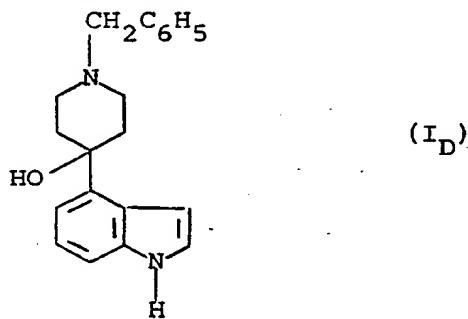
15



ou bien, dans le cas où R' représente un groupe benzyle, soumet le composé 20 de formule (I_A), à l'action d'un agent de clivage sélectif du groupement benzyle porté par le noyau indole, pour obtenir un composé de formule

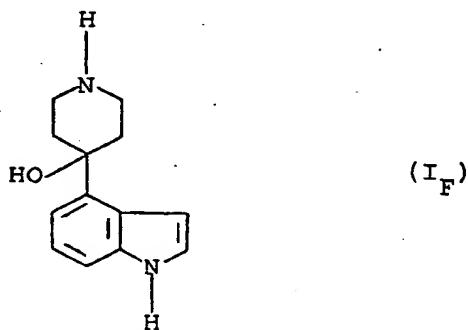
(I_D) :

25



30 que l'on soumet, si désiré, à l'action d'un agent de clivage du groupement benzyle porté par le noyau pipéridinyle, pour obtenir un composé de formule (I_F) :

35



40 puis soumet, si désiré, chacun des composés obtenus répondant à la formule

(I) dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène, à l'action d'un agent capable d'introduire un radical Z', Z' ayant la même signification que Z, à l'exception d'hydrogène, pour obtenir les composés de formule (I) correspondants dans lesquels l'atome d'azote du noyau pipéridinyle porte 5 un radical Z', et, si désiré, l'on soumet chacun des composés répondant à la formule (I) dans laquelle Z est différent d'un atome d'hydrogène et dans laquelle R représente un atome d'hydrogène à l'action d'un agent d'alkylation ou d'aralkylation pour obtenir les composés de formule (I) dans laquelle R représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de 10 carbone ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone et, si désiré,

- soit l'on soumet l'un ou l'autre des composés obtenus répondant à la formule (I) dans laquelle b représente un radical hydroxyle à l'action d'un agent d'éthérification pour obtenir les composés de formule (I)

15 correspondants dans laquelle b représente un radical alkoxy renfermant de 1 à 8 atomes de carbone,

- soit l'on soumet l'un ou l'autre des composés obtenus répondant à la formule (I) dans laquelle b représente un radical hydroxyle à l'action d'un agent de déshydratation pour obtenir les composés de formule (I)

20 correspondants dans laquelle a et b forment ensemble une double liaison carbone-carbone,

- soit l'on soumet l'un ou l'autre des composés obtenus répondant à la formule (I) dans laquelle a et b forment ensemble une double liaison carbone-carbone, à l'action d'un agent de réduction, pour obtenir les 25 composés de formule (I) correspondants dans laquelle a et b représentent chacun un atome d'hydrogène,
- soit l'on soumet l'un ou l'autre des composés obtenus répondant à la formule (I) dans laquelle b représente un radical hydroxyle, à l'action d'un agent de clivage du groupement hydroxyle, pour obtenir les composés 30 de formule (I) correspondants dans laquelle a et b représentent chacun un atome d'hydrogène et, si désiré, soumet l'un ou l'autre des composés de formule (I) ainsi obtenus, à l'action d'un agent d'halogénéation susceptible d'introduire un atome d'halogène en 3 du noyau indole et hydrolyse le dérivé halogéné 35 ainsi obtenu pour préparer les composés de formule (I) comportant un groupement 2-oxo et si désiré, soumet chacun des composés de formule (I) obtenus précédemment, à l'action d'un acide pour en former le sel.

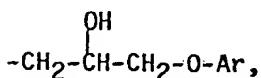
Ce procédé est notamment caractérisé en ce que l'introduction du radical Z' est réalisée :

40 - grâce à une réaction d'hydroxyméthylation suivie d'une réduction du

méthylol intermédiaire formé, lorsque Z' est un radical méthyle,
 - au moyen d'un halogénure Z'-Hal lorsque Z' est un radical alkyle
 renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, un radical alkényle renfermant de 2
 à 8 atomes de carbone, un radical hydroxyalkyle renfermant de 2 à 8 atomes
 de carbone, un radical cyanoalkyle renfermant de 3 à 8 atomes de carbone,
 un radical aralkyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone, un radical
 cycloalkylalkyle renfermant de 4 à 12 atomes de carbone, un groupement
 $-(CH_2)_n-O-Ar$ ou $-(CH_2)_n-C(=O)-Ar$,

10 - au moyen d'un époxyde de formule $CH_2-CH(O)-CH_2-O-Ar$ dans laquelle Ar

a la signification déjà indiquée, lorsque Z' est le groupement



15 - au moyen de l'acrylonitrile lorsque Z' est un radical cyanoéthyle.

Dans un mode de réalisation préférée du procédé de l'invention :

- On utilise comme produit de départ de formule (II) un produit dans lequel Hal représente un atome de chlore ou de brome.
- L'agent de clivage du groupement benzyle porté par le noyau

20 pipéridinyle, si a et b ne représentent pas ensemble une double liaison, est l'hydrogène en présence d'un catalyseur, par exemple, l'hydrogène en présence de palladium.

- L'agent de déshydratation est un acide fort comme l'acide chlorhydrique ou l'acide oxalique ou encore l'anhydride phosphorique.

25 - L'agent de clivage du groupement benzyle, porté par le noyau de l'indole est le sodium dans l'ammoniac à basse température.

- Pour obtenir à partir des composés de formule (I) dans laquelle R est un atome d'hydrogène, des composés de formule (I) dans laquelle R est un alkyle ou un aralkyle, on utilise comme agent d'alkylation ou

30 d'aralkylation, un halogénure d'alkyle ou d'aralkyle, par exemple un chlorure, un bromure ou un iodure d'alkyle ou d'aralkyle. La réaction s'effectue en présence d'une base, par exemple la potasse dans du diméthyl sulfoxyde. On utilise avantageusement l'hydrure de sodium en présence de diméthylformamide.

35 - Pour obtenir, à partir des composés de formule (I) dans laquelle b est un hydroxyle, des composés de formule (I) dans laquelle b est un radical alkoxy, on utilise comme agent d'éthérification un alcool en milieu acide anhydre.

- Pour obtenir, à partir des composés de formule (I) dans laquelle b est 40 un hydroxyle, des composés de formule (I) dans laquelle a et b

représentent chacun un atome d'hydrogène, on utilise comme agent de clivage du groupement OH le lithium dans l'ammoniac liquide à basse température, par exemple de -35 à -60°C.

- Pour obtenir, à partir des composés de formule (I) dans laquelle a et b forment une double liaison carbone-carbone, des composés de formule (I) dans laquelle a et b représente chacun un atome d'hydrogène, on utilise comme agent de réduction l'hydrogène en présence d'un catalyseur, par exemple le palladium.

10 - L'agent d'halogénéation susceptible d'introduire un atome d'halogène en position 3 de l'indole, est un N-halosuccinimide, par exemple, le N-chloro ou le N-bromo succinimide.

- L'hydrolyse du dérivé chloré permettant d'obtenir un composé de formule (I) ayant un groupe 2-oxo sur l'indole, s'effectue par action d'un acide tel que l'acide chlorhydrique.

15 - Lorsque Z' est un radical méthyle, son introduction s'effectue par une réaction d'hydroxyméthylation en utilisant l'aldéhyde formique dans le méthanol, suivie d'une réduction du méthylol intermédiaire formé par le tétrahydroborure de sodium.

- Dans l'halogénure Z'-Hal, Hal représente un atome de chlore, de brome ou 20 d'iode.

- Lorsque Z' est un hydroxyalkyle, le groupe hydroxyle est protégé sous forme de dérivé pyrannique. La déprotection du ou des groupements hydroxy est réalisée par action d'un acide tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique.

25 - L'introduction du groupement Z de formule $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{OH})\text{-CH}_2\text{-O-Ar}$ par

l'intermédiaire d'un époxyde s'effectue au reflux d'un alcool, tel que l'éthanol ou le méthanol.

La salification des composés de formule (I) est réalisée selon les 30 méthodes usuelles, notamment en faisant réagir les composés en question avec un acide en quantité stoéchiométrique, par exemple au sein d'un alcanol, d'un mélange d'alcanols ou d'un mélange d'alcanol et d'acétate d'éthyle.

Les composés de formule (I) tels que définis ci-dessus ainsi que leurs 35 sels d'addition avec les acides présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques. Ils présentent en particulier une forte affinité pour pour les récepteurs opiacés, notamment pour les récepteurs μ et sont doués de propriétés analgésiques de type morphinique. Certains composés de formule (I) présentent en outre une affinité pour les récepteurs K. Ces 40 propriétés justifient leur application en thérapeutique et l'invention a

également pour objet à titre de médicaments, les produits tels que définis par la formule (I) ci-dessus, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

La présente invention a tout particulièrement pour objet, à titre de 5 médicament

- le 1,3-dihydro 4-/1-/2-hydroxy 3-/2-(2-propényloxy) phén oxy/ propyl/ 1,2,3,6-tétrahydro 4-pyridinyl/ 2H-indol-2-one et son chlorhydrate;
- le 4-(4-méthoxy 4-pipéridinyl) 1H-indole et son fumarate;
- le 4-(1H-indol-4-yl) α-/2-(2-propényloxy) phén oxy/ méthyl/ 1,2,3,6-10 tétrahydro 1-pyridine éthanol et son oxalate.

Les médicaments, objet de l'invention, peuvent être utilisés dans le traitement des douleurs intenses, en particulier rebelles aux antalgiques périphériques, par exemple au cours des processus néoplasiques, dans le traitement des pancréatites, coliques néphrétiques ou biliaires, dans le 15 traitement des douleurs post-opératoires et post-traumatiques.

L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif, les médicaments définis ci-dessus.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être administrées par voie buccale, rectale, par voie parentérale ou par voie locale en application 20 topique sur la peau et les muqueuses.

Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se présenter sous 25 les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme, par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels et les préparations en aérosols; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut y être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras 30 d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

La posologie varie notamment en fonction de la voie d'administration, de l'affection traitée et du sujet en cause.

Par exemple, chez l'adulte, elle peut varier entre 5 et 50 mg de 35 principe actif par jour, par voie parentérale.

Les produits de formule (II) utilisés comme produits de départ dans le procédé de l'invention sont décrits dans le brevet français n° 2 458 549 ou préparés selon les méthodes indiquées dans ce brevet.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la 40 limiter.

Exemple 1 : Chlorhydrate de 1-(phénylméthyl) 4-/1-(phénylméthyl) 1H-indol-4-y1/ 4-pipéridinol.

a) Formation du magnésien.

On prépare le magnésien du N-benzyl 4-chloro indole de la même manière que celle indiquée au stade A de l'exemple 1 du brevet français n° 2 458 549 à partir de 9 g de magnésium et de 24,2 g de N-benzyl 4-chloro indole.

b) Chlorhydrate de 1-(phénylméthyl) 4-/1-(phénylméthyl) 1H-indol-4-y1/ 4-pipéridinol.

10 On refroidit à 30°C, la solution obtenue au paragraphe a) et introduit sans dépasser 40°C, 17,7 g de N-benzyl 4-pipéridone en solution dans 40 cm³ de tétrahydrofurane. On chauffe au reflux pendant 2 heures puis refroidit à 10°C et ajoute une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. On filtre l'excès de magnésium et extrait à l'acétate 15 d'éthyle, lave avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium, sèche et élimine les solvants sous pression réduite. On dissout les 42 g d'huile brune isolée précédemment dans 400 cm³ d'acétate d'éthyle et forme le chlorhydrate par addition d'une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'acétate d'éthyle puis filtre et sèche sous pression réduite. On 20 recristallise le chlorhydrate ainsi obtenu dans l'isopropanol à 50% de méthanol et obtient 17,3 g de produit pur fondant à 270°C.

c) Libération de la base.

On libère la base correspondante par traitement à la soude et obtient par extraction à l'acétate d'éthyle et évaporation du solvant, le produit 25 recherché.

Exemple 2 : 1-(phénylméthyl) 4-/1H-indol-4-y1/ 4-pipéridinol et chlorhydrate.

a) formation de la base.

On introduit, sous azote, sous agitation à -40°C, une solution de 30 6,5 g de 1-(phénylméthyl) 4-/1-(phénylméthyl) 1H-indol-4-y1/ 4-pipéridinol (obtenu au stade c de l'exemple 1) dans 250 cm³ de tétrahydrofurane, dans 500 cm³ d'ammoniac liquide. On ajoute, par portions, à -40°C, 4 g de sodium, maintient 30 minutes à -40°C puis décolore la solution par addition de chlorure d'ammonium et évapore l'ammoniac. On reprend le 35 résidu à l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. On lave à l'eau, sèche et chasse les solvants sous pression réduite. On chromato-graphie sur silice le produit obtenu (éluant : cyclohexane-chloroforme-triéthylamine (6-3-1) puis empâte au cyclohexane, filtre, sèche et obtient 12,2 g de produit attendu fondant à 108°C.

40 b) Formation du chlorhydrate.

On dissout le produit obtenu au stade a) dans l'acétate d'éthyle et ajoute une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'acétate d'éthyle.

On obtient 13,7 g de produit attendu fondant à 200°C.

Exemple 3 : 4-(1H-indol-4-yl) 4-pipéridinol et chlorhydrate.

5 a) Formation du chlorhydrate.

On hydrogène à 40°C 13,7 g de chlorhydrate de 1-(phénylméthyl) 4-(1H-indol-4-yl) 4-pipéridinol obtenu au stade b de l'exemple 2 dans 600 cm³ de méthanol et en présence de 4,7 g de charbon palladié. On filtre, concentre à sec à 40°C sous pression réduite, empâte à l'éther le résidu obtenu, 10 filtre, sèche sous pression réduite à 20-25°C et obtient 7,9 g de produit fondant à 270°C.

b) Base.

On libère la base correspondante en traitant le produit obtenu au stade a à la soude en solution aqueuse et obtient par extraction à 15 l'acétate d'éthyle le produit recherché.

Exemple 4 : 4-(1H-indol-4-yl) 1-méthyl 4-pipéridinol et fumarate.

a) Hydroxyméthylation.

On introduit lentement entre 8°C et 10°C, 2,5 cm³ d'une solution aqueuse d'aldéhyde formique à 37% dans 5 g de 4-(1H-indol-4-yl) 4-pipéridinol obtenu au stade b de l'exemple 3 dissous dans 50 cm³ de méthanol. On agite 15 minutes à 5°C/10°C, observe une cristallisation dans le milieu réactionnel, dilue par 100 cm³ de méthanol, laisse revenir à température ambiante, agite jusqu'à dissolution totale.

b) Réduction.

25 On refroidit la solution obtenue au stade a) à 5-8°C, ajoute sans dépasser 11°C, 2,62 g d'hydroborure de sodium à 95%, laisse revenir à température ambiante, agite 1 heure. On verse le mélange réactionnel dans 300 cm³ d'eau. On filtre le précipité obtenu, lave à l'eau, sèche sous pression réduite à 70°C et obtient 4,45 g de produit. On extrait le 30 filtrat à l'acétate d'éthyle après alcalinisation au carbonate de potassium, lave à l'eau salée, sèche, évapore et obtient 1,27 g d'une huile. On réunit cette huile aux 4,45 g de produit obtenu précédemment, la dissout dans l'acétone, effectue une chromatographie sur silice (éluant : chloroforme-acétone-triéthylamin 6-3-1). On obtient 2,8 g de produit 35 attendu fondant à 205-206°C.

c) Obtention du fumarate neutre.

A une solution de 1,41 g d'acide fumrique dans l'isopropanol, on ajoute 2,8 g de produit obtenu au stade b) précédent en solution dans 280 cm³ d'isopropanol. On dissout au reflux en ajoutant de l'isopropanol, 40 glace, cristallise, filtre, rince à l'alcool isopropylique. On obtient

0,730 g de produit attendu fondant à 240°C.

d) Obtention du fumarate acide.

On concentre les liqueurs mères, glace, filtre, rince à l'isopropanol et sèche sous pression réduite à 70°C et obtient 2,03 g de produit attendu fondant à 210-211°C.

Exemple 5 : 4-(1-méthyl 1,2,3,6-tétrahydro pyridin-4-yl) 1H-indole et fumarate.

a) Formation de la base.

On chauffe au reflux pendant 1 heure 30 minutes, 6,4 g de 4-/1H-indol 10 4-yl / 1-méthyl 4-pipéridinol obtenu au stade b) de l'exemple 4 et 200 cm³ d'acide chlorhydrique 1N. On refroidit à la température ambiante, dilue à l'eau, alcalinise par addition de carbonate dipotassique et extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et chasse le solvant sous pression réduite. On obtient 5,7 g de produit recherché que l'on purifie par chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-chloroforme-triéthylamine 6-3-1). On isole 2,5 g de produit recherché fondant à 164°C.

b) Formation du fumarate neutre.

On dissout le produit obtenu au stade a) dans 150 cm³ d'isopropanol à 60°C puis ajoute 1,4 g d'acide fumrique. Il y a dissolution puis 20 cristallisation. On effectue à nouveau la dissolution par addition de 100 cm³ de méthanol, concentre, glace, filtre et sèche sous pression réduite et obtient 3,4 g de produit fondant à 170°C puis 184°C.

Exemple 6 : 1-propyl 4-/1H-indol-4-yl/ 4-pipéridinol.

On mélange sous azote et sous agitation 6 g de chlorhydrate de 4-(1H-indol-4-yl) 4-pipéridinol obtenu au stade a) de l'exemple 3, 120 cm³ de diméthylformamide, 7,5 g de carbonate de sodium et 3 cm³ d'iodure de propyle. On abandonne la suspension obtenue, à température ambiante pendant 5 heures. On extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche, élimine le solvant sous pression réduite et obtient 5,15 g de produit 30 attendu.

Exemple 7 : 4-(1-propyl 1,2,3,6-tétrahydro pyridin-4-yl) 1H-indole et son fumarate acide.

a) Formation de la base.

On opère de la manière identique à celle de l'exemple 5, stade a) à 35 partir de 5,15 g de 1-propyl 4-/1H-indol-4-yl / 4-pipéridinol obtenu à l'exemple 6. On obtient 2,55 g de produit attendu fondant à 105°C.

b) Formation du fumarate acide.

On opère de manière identique à celle de l'exemple 5, stade b et obtient 3,2 g de produit attendu fondant à 192°C.

40 Exemple 8 : 4-(4-pipéridinyl) 1H-indole.

On introduit, sous agitation et sous azote à -40°C, une solution de 2,7 g d'éthanol, de 11 cm³ de tétrahydrofurane et de 650 mg de 4-(1H-indol-4-yl) 4-pipéridinol préparé au stade b) de l'exemple 3, dans 60 cm³ d'ammoniac. On ajoute ensuite en 1 heure, par petites fractions, 5 200 mg de lithium, puis évapore l'ammoniac à température ambiante, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau et eau salée, sèche, filtre, élimine les solvants sous pression réduite à 40°C. On obtient 0,596 g de produit brut que l'on purifie par chromatographie sur silice (éluant : chloroforme-méthanol-triéthylamine 7-2-1) et obtient 10 0,350 g de produit attendu fondant à 230°C.

Exemple 9 : 4-(1H-indol-4-yl) \times -//2-(2-propényloxy) phénoxy/ méthyl/ 1-pipéridine éthanol et son succinate neutre.

a) Formation de la base.

On porte au reflux pendant 2 heures, sous agitation et sous azote, la 15 suspension contenant 3,5 g de 4-(4-pipéridinyl) 1H-indole préparé comme à l'exemple 8, 3,95 g de 2-/2-(prop-2-ényloxy) phénoxy/ méthyl oxiranne décrite dans le brevet belge n° 669 402 et 70 cm³ d'éthanol. On évapore les solvants puis sépare le produit désiré par chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-chloroforme-triéthylamine 6-3-1) et obtient 4,88 g 20 de produit attendu présentant un Rf de 0,13.

b) Formation du succinate neutre.

On dissout 3,25 g de base dans 150 cm³ d'isopropanol et ajoute 472 mg d'acide succinique. On chauffe 30 minutes environ la solution obtenue, concentre, amorce la cristallisation, abandonne 20 heures à température 25 ambiante, filtre, sèche sous pression réduite. On obtient 2,8 g de produit attendu fondant à 125°C.

Exemple 10 : 4-hydroxy 4-(1H-indol-4-yl) \times -//2-(2-propényloxy) phénoxy/ méthyl/ 1-pipéridine éthanol et son chlorhydrate.

a) Formation de la basé.

30 On chauffe au reflux pendant 5 heures sous agitation et sous azote une suspension contenant 1 g de chlorhydrate de 4-(1H-indol-4-yl) 4-pipéridinol (produit de l'exemple 3, stade a), 20 cm³ d'éthanol et 900 mg de 2-/2-(prop-2-ényloxy) phénoxy/ méthyl oxiranne. On dilue à l'eau, alcalinise par addition de soude, extrait à l'acétate d'éthyle et évapore 35 à sec. On sépare le produit désiré par chromatographie sur silice (éluant: chloroforme-acétone-triéthylamine 8-1-1) et obtient 710 mg de produit attendu présentant un Rf de 0,25.

b) Formation du chlorhydrate.

On dissout 1,6 g de base dans 200 cm³ d'acétate d'éthyle et 20 cm³ de 40 méthanol, ajoute une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'acétate

d'éthyle. On amorce la cristallisation, concentre, glace, filtre, sèche sous pression réduite et obtient 1,6 g de produit fondant à 185°C.

Exemple 11 : 4-(1H-indol-4-yl) α-//2-(2-propényloxy) phénoxy/ méthyl/ 1,2,3,6-tétrahydro 1-pyridine éthanol et son oxalate neutre.

5 a) Formation de la base.

On chauffe au reflux pendant 3 heures une solution contenant 9,3 g de 4-hydroxy 4-(1H-indol-4-yl) α-//2-(2-propényloxy) phénoxy/ méthyl/ 1-pipéridinol préparé au stade a) de l'exemple 10, 300 cm³ d'acide chlorhydrique 1N et 100 cm³ d'éthanol. On dilue à l'eau, alcalinise, 10 sature la phase aqueuse par du carbonate dipotassique et extrait à l'acétate d'éthyle. On sépare le produit désiré par chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-chloroforme-triéthylamine 6-3-1) et obtient 7,7 g de produit attendu présentant un R_f de 0,05.

b) Formation de l'oxalate neutre.

15 On dissout 7,7 g de base dans 300 cm³ d'isopropanol et 300 cm³ de méthanol et ajoute 1,2 g d'acide oxalique. On chauffe au reflux pendant 30 minutes environ, concentre, amorce la cristallisation, glace, filtre, sèche sous pression réduite. On obtient 6,7 g de produit attendu fondant à 163°C.

20 Exemple 12 : 4-(1-méthyl 1H-indol-4-yl) α-//2-(2-propényloxy) phénoxy/ méthyl/ 1,2,3,6-tétrahydro 1-pyridine éthanol et son sulfate acide.

a) Formation de la base.

On chauffe pendant 30 minutes à 50°C, sous agitation et sous azote, 6,1 g de 4-(1H-indol-4-yl) α-//2-(2-propényloxy) phénoxy/ méthyl/ 1,2,3,6-tétrahydro 1-pyridine éthanol préparé au stade a) de l'exemple 11, 50 cm³ de diméthylformamide, 725 mg d'hydrure de sodium à 55%. On refroidit ensuite à 0°C et introduit 1 cm³ d'iodure de méthyle, chauffe 3 heures à 40°C, refroidit à 10°C et introduit 100 cm³ d'eau puis extrait à l'acétate d'éthyle. On sépare le produit désiré par chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-chloroforme-triéthylamine 6-3-1). On obtient 3,2 g de produit attendu présentant un R_f de 0,20.

b) Formation du sulfate acide.

On dissout 2,9 g de base dans 100 cm³ d'isopropanol et ajoute une solution molaire d'acide sulfurique dans l'isopropanol jusqu'à pH acide.

35 On concentre jusqu'à 50 cm³, glace, filtre et sèche sous pression réduite. On obtient 3,1 g de produit attendu fondant à 150°C.

Exemple 13 : 1,3-dihydro 4-/1-/2-hydroxy 3-/2-(2-propényloxy) phénoxy/ propyl/ 1,2,3,6-tétrahydro 4-pyridinyl/ 2H-indol-2-one et son chlorhydrate.

40 a) Formation de la base.

- Formation du dérivé chloré intermédiaire.

On laisse pendant 1 heure, sous agitation et sous azote, une solution contenant 6,6 g de 4-(1H-indol-4-yl) \times -//2-(2-propényloxy) phén oxy/méthyl/ 1,2,3,6-tétrahydro 1-pyridinéthanol préparé à l'exemple 11 stade 5 a), 80 cm³ d'acide acétique et 2,5 g de N-chloro succinimide. On dilue à l'eau, alcalinise par addition de carbonate dipotassique, extrait à l'acétate d'éthyle et obtient 8,8 g de dérivé chloré que l'on utilise tel quel au stade suivant.

- Hydrolyse du dérivé chloré.

- 10 On laisse 20 heures à température ambiante, sous agitation et sous azote, 8,8 g de dérivé chloré obtenu précédemment dans 100 cm³ d'éthanol et 200 cm³ d'acide chlorhydrique N. On alcalinise par addition de soude, sature la phase aqueuse par du carbonate dipotassique et extrait à l'acétate d'éthyle. On obtient 6,7 g d'une résine que l'on dissout dans 15 200 cm³ d'acétate d'éthyle au reflux, concentre, amorce la cristallisation glace, filtre, séche sous pression réduite et obtient 3,1 g de produit attendu fondant à 130-135°C.

b) Formation du chlorhydrate.

- On dissout 4,1 g de base obtenue comme précédemment dans 400 cm³ 20 d'isopropanol et 200 cm³ de méthanol au reflux. On refroidit, ajoute une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'isopropanol jusqu'à pH acide. On élimine le méthanol, concentre, glace, filtre et séche sous pression réduite à 80°C. On obtient 3,9 g de produit brut que l'on recristallise dans l'acétate d'éthyle et le méthanol au reflux. On 25 concentre, glace, filtre, séche sous pression réduite à 80°C et obtient 3,6 g de produit attendu fondant à 190°C.

Exemple 14 : 4-(4-méthoxy 4-pipéridinyl) 1H-indole et son fumarate acide.

a) Formation de la base.

- On laisse pendant 1 heure, à température ambiante, sous agitation et 30 sous azote, 13 g de chlorhydrate de 4-(1H-indol-4-yl) 4-pipéridinol préparé au stade a) de l'exemple 3 dans 140 cm³ de méthanol et 70 cm³ d'une solution saturée d'acide chlorhydrique dans le méthanol fraîchement préparée. On alcalinise par addition de carbonate dipotassique à 0/5°C, dilue dans l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, séche, filtre, élimine les 35 solvants sous pression réduite. On isole le produit désiré par chromatographie sur silice (éluant : chloroforme-acétone-triéthylamine 6-3-1) et obtient 8,8 g de produit brut que l'on purifie par cristallisation. On dissout 3,4 g de produit dans l'acétone au reflux, filtre à chaud, concentre, glace, amorce la cristallisation, filtre et séche sous pression 40 réduite à température ambiante. On obtient 2,45 g de produit attendu.

fondant à 216°C.

b) Formation du fumarate acide.

On dissout 2,45 g de base dans 200 cm³ d'isopropanol et ajoute 1,23 g d'acide fumarique, chauffe 30 minutes au reflux, concentre, glace, filtre, 5 sèche sous pression réduite à 80°C et obtient 3,15 g de produit fondant à 220°C.

Exemple 15 : 4-(1H-indol-4-yl) 4-méthoxy α-//2-(2-propényloxy) phénoxy/méthyl/ 1-pipéridine éthanol et son tartrate neutre.

a) Formation de la base.

10 On chauffe pendant 4 heures au reflux, sous agitation et sous azote, 3,2 g de 4-(4-méthoxy 4-pipéridinyl) 1H-indole préparé au stade a) de l'exemple 14, 3,15 g de 2-//2-(prop-2-ényleoxy) phénoxy/ méthyl/ oxiranne et 100 cm³ d'éthanol. On élimine l'éthanol à 50°C sous pression réduite et sépare le produit désiré par chromatographie sur silice (éluant : chloro-15 forme-cyclohexane-triéthylamine 6-3-1). On obtient 3,1 g de produit attendu présentant un R_f de 0,60.

b) Formation du tartrate neutre.

On dissout 2,95 g de base dans l'isopropanol et ajoute 1 g d'acide DL tartrique, chauffe au reflux 15 minutes, concentre, glace, filtre et sèche 20 sous pression réduite à 80°C. On obtient 2,6 g de produit attendu fondant à 178°C.

Exemple 16 : 1-buty1 4-(1H-indol-4-yl) 4-pipéridinole.

On opère comme à l'exemple 6 à partir de 6,3 g de chlorhydrate de 4-(1H-indol-4-yl) 4-pipéridinole obtenu au stade a) de l'exemple 3, 125 cm³ 25 de diméthylformamide, 5,36 cm³ de 1-bromobutane et 6,625 g de carbonate de sodium. Après recristallisation dans le méthanol du produit brut obtenu, on recueille 5,33 g de produit attendu. F ≈ 100°C.

Exemple 17 : 4-(1-buty1-1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl) 1H-indole et son fumarate acide.

30 a) Formation de la base.

On chauffe au reflux pendant 3 heures 30 minutes, 5 g de produit obtenu à l'exemple 16 en solution dans 80 cm³ d'éthanol et 160 cm³ d'acide chlorhydrique 1N. On refroidit, alcalinise à l'aide de soude 2N, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et chasse le solvant sous pression 35 réduite. On obtient 5,3 g de produit brut que l'on purifie par chromatographie sur silice (éluant : chloroforme-cyclohexane-triéthylamine 6-3-1) et recueille 3,59 g de produit attendu. F = 91°C.

b) Formation du fumarate acide.

On ajoute à température ambiante 685 mg d'acide fumarique dans une 40 solution de 1,5 g de base ci-dessus dans 30 cm³ d'éthanol. Après 1 heure

30 minutes d'agitation, on filtre le précipité, le rince à l'éthanol, le sèche à 80°C sous pression réduite et recueille 1,51 g de produit attendu. F = 181-182°C.

Exemple 18 : 1,3-dihydro 4-(1-butyl-1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl) 2H-indol-2-one et son chlorhydrate.

Stade A : Formation du dérivé chloré.

On opère comme à l'exemple 13 à partir de 2,1 g de la base de produit préparé à l'exemple 17, 21 cm³ d'acide acétique et 1,2 g de N-chloro-succinimide et obtient 1,75 g de dérivé chloré. F = 163-164°C.

10 Stade B : 1,3-dihydro 4-(1-butyl-1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl) 2H-indol-2-one et son chlorhydrate.

a) Formation de la base.

On laisse 24 heures sous agitation et sous atmosphère inerte, à température ambiante, 1,61 g du dérivé chloré préparé au stade A en solution dans 24 cm³ d'éthanol et 24 cm³ d'acide chlorhydrique N. On verse le mélange réactionnel dans l'eau, alcalinise à la soude, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et évapore le solvant. On obtient 1,52 g de base attendue; F = 100-111°C.

b) Formation du chlorhydrate.

20 On dissout la base dans 50 cm³ d'éthanol et acidifie avec une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'acétate d'éthyle. On laisse 16 heures à 4°C, filtre le précipité, rince à l'éthanol et sèche à 80°C sous pression réduite. Après recristallisation dans le mélange méthanol-éthanol, on recueille 0,866 g de produit attendu. F = 266°C.

25 Exemple 19 : 1-éthyl 4-(1H-indol-4-yl) 4-pipéridinol.

On opère comme à l'exemple 6 à partir de 6,3 g de chlorhydrate de 4-(1H-indol-4-yl) 4-pipéridinol préparé comme au stade a de l'exemple 3, 125 cm³ de diméthylformamide, 2,8 cm³ de bromoéthane et 6,625 g de carbonate de potassium et obtient après extraction à l'éther et cristallisation dans le méthanol 2,11 g de produit attendu. F = 135°C.

Exemple 20 : 4-(1-éthyl-1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl) 1H-indole et son fumarate acide.

a) Formation de la base.

On opère comme au stade a) de l'exemple 17 à partir de 2 g du produit obtenu à l'exemple 19, 34 cm³ d'éthanol, 66 cm³ d'acide chlorhydrique N. On obtient 1,28 g de produit attendu. F = 151°C.

b) Formation du fumarate acide.

On opère comme au stade b) de l'exemple 17 à partir de 1,28 g de la base préparée ci-dessus et obtient 1,504 g de produit attendu. F = 200°C.

40 Exemple 21 : 1,3-dihydro 4-(1-éthyl-1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl) 2H-

indol-2-one et son chlorhydrate.

Stade A : Formation du dérivé chloré.

On opère comme à l'exemple 13 stade a) à partir de 1,25 g de 4-(1-éthyl-1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl) 1H-indole préparé comme au stade a) de l'exemple 20, 12 cm³ d'acide acétique et 0,911 g de N-chlorosuccinimide et obtient 1,21 g de dérivé chloré.

Stade B : Chlorhydrate de 1,3-dihydro 4-(1-éthyl-1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl) 2H-indol-2-one.

On agite 23 heures à température ambiante et sous atmosphère inerte 10 1,21 g du dérivé chloré du stade A dans 18 cm³ d'éthanol et 18 cm³ d'acide chlorhydrique N. Après dissolution totale, il se forme progressivement un précipité. On glace, essore le produit cristallisé, le rince à l'éthanol et le sèche. Après recristallisation dans un mélange d'éthanol et de méthanol, on recueille 0,85 g de produit attendu. F > 280°C.

15 Exemple 22 : 1,3-dihydro-4-(1-propyl-1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl) 2H-indol-2-one et son chlorhydrate.

a) Formation du dérivé chloré.

On opère comme à l'exemple 13 stade a) à partir de 0,689 g de 4-(1-propyl 1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl) 1H-indole préparé comme à l'exemple 7 stade a), 7 cm³ d'acide acétique, 0,421 g de N-chlorosuccinimide et obtient 0,581 g de dérivé chloré attendu.

b) Chlorhydrate de 1,3-dihydro-4-(1-propyl-1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl) 2H-indol-2-one.

On opère comme au stade B de l'exemple 21 à partir de 0,581 g du 25 dérivé chloré obtenu au stade a) précédent et obtient 0,369 g de produit attendu. F ≈ 280°C.

Exemple 23 : Chlorhydrate de 1,3-dihydro 4-(1-propyl-pipéridin-4-yl) 2H-indol-2-one.

On hydrogène 1,69 g de chlorhydrate de 1,3-dihydro 4-(1-propyl-pipéridin-4-yl) 2H-indol-2-one obtenu au stade b) de l'exemple 22 dans 300 cm³ de méthanol en présence de 0,8 g de charbon actif à 10% de palladium. On filtre, évapore le solvant, recristallise le produit brut obtenu dans l'éthanol et recueille 1,24 g de produit attendu. F = 270-275°C.

35 Exemple 24 : 4-(1H-indol-4-yl) 1-(2-phénylethyl) 4-pipéridinol et son tartrate acide.

a) Préparation de la base.

On opère comme à l'exemple 6 à partir de 8 g de chlorhydrate de 4-(1H-indol-4-yl) 4-pipéridinol obtenu au stade a) de l'exemple 3, 100 cm³ de 40 diméthylformamide, 10 g de carbonate de sodium et 5,2 cm³ de bromure de

β -phénylethyle. On obtient 7,8 g de produit attendu. F = 194°C.

b) Préparation du tartrate acide.

A une solution de 1 g de base obtenue précédemment dans 200 cm³ d'isopropanol, on ajoute 0,47 g d'acide DL-tartrique et chauffe 15 minutes au reflux. On concentre, glace, filtre et sèche sous pression réduite à 80°C et obtient après recristallisation dans un mélange d'isopropanol et de méthanol 1,2 g de produit attendu. F = 245°C.

Exemple 25 : 4-/1-(2-phénylethyl) 1,2,3,6-tétrahydro 4-pyridinyl/ 1H-indole et son chlorhydrate.

10 a) Formation de la base.

On opère comme au stade a) de l'exemple 17 à partir de 6,4 g de la base obtenue à l'exemple 24 stade a), et obtient 6,6 g de produit brut attendu que l'on purifie par chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-chloroforme-triéthyl-amine 6-3-1).

15 b) Formation du chlorhydrate.

On dissout 4,5 g de base obtenue au stade a) précédent dans 100 cm³ d'isopropanol, refroidit à 0°/5°C et ajoute une solution d'acétate d'éthyle saturée d'acide chlorhydrique jusqu'à pH acide. On filtre, lave à l'isopropanol et sèche sous pression réduite à 60°C le produit brut que 20 l'on recristallise dans un mélange d'isopropanol et d'éthanol. On recueille 3,35 g de produit attendu. F = 230°C.

Exemple 26 : 1,3-dihydro 4-/1-(2-phénylethyl) 1,2,3,6-tétrahydro-4-pyridinyl/ 2H-indol-2-one et son chlorhydrate.

a) Formation du dérivé chloré.

25 On opère comme au stade a) de l'exemple 13 à partir de 1,43 g de 4-/1-(2-phénylethyl) 1,2,3,6-tétrahydro-4-pyridinyl/ 1H-indole préparé au stade a) de l'exemple 25, 15 cm³ d'acide acétique et 0,7 g de N-chlorosuccinimide. On obtient 1,8 g de produit brut que l'on purifie par chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-chloroforme-triéthylamine 6-3-1).

b) Chlorhydrate du 1,3-dihydro 4-/1-(2-phénylethyl) 1,2,3,6-tétrahydro-4-pyridinyl/ 2H-indol-2-one.

On chauffe 1 heure à 80°C 1 g du dérivé chloré obtenu au stade a) précédent en solution dans 30 cm³ d'éthanol et 20 cm³ d'acide

35 chlorhydrique N. On laisse refroidir le milieu réactionnel, glace, filtre le produit cristallisé, le lave à l'éthanol, le sèche sous pression réduite à 80°C et obtient 0,7 g de produit attendu. F = 270°C.

Exemple 27 : 4-(1H-indol-4-yl) 1-(2-phenoxyéthyl) 4-pipéridinol.

On opère comme à l'exemple 6 à partir de 8 g de chlorhydrate de 4-(1H-

indol-4-yl) 4-pipéridinol préparé comme à l'exemple 3 stade a), 100 cm³ de diméthylformamide, 10 g de carbonate de sodium et 7,6 g de β -bromo-phénétol. On obtient 10,2 g de produit brut que l'on recristallise dans l'isopropanol puis dans l'acétonitrile. F = 168°C.

5 Exemple 28 : 4-/1-(2-phénoxyéthyl) 1,2,3,6-tétrahydro-4-pyridinyl/ 1H-indole.

On opère comme au stade a) de l'exemple 17 à partir de 7,7 g de 4-(1H-indol-4-yl) 1-(2-phénoxyéthyl) 4-pipéridinol préparé comme à l'exemple 27, Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur silice (éluant 10 : cyclohexane-chloroforme-acétate d'éthyle 6-3-1). Après cristallisation dans l'éther de pétrole (Eb : 60°-80°C), on recueille 5,52 g de produit attendu que l'on recristallise dans l'éther isopropylique. F = 95°C.

Exemple 29 : 1,3-dihydro 4-/1-(2-phénoxyéthyl) 1,2,3,6-tétrahydro-4-pyridinyl/ 2H-indol-2-one et son chlorhydrate.

15 a) Formation du dérivé chloré.

On opère comme à l'exemple 13 stade a) à partir de 3,4 g du produit obtenu à l'exemple 28, 35 cm³ d'acide acétique et 1,57 g de N-chlorosuccinimide. Après purification par chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-chloroforme-triéthylamine 6-3-1), on obtient 3,6 g 20 de produit attendu.

b) Chlorhydrate de 1,3-dihydro 4-/1-(2-phénoxyéthyl) 1,2,3,6-tétrahydro-4-pyridinyl/ 2H-indol-2-one.

On opère comme au stade B de l'exemple 21 à partir de 3,6 g du dérivé chloré obtenu au stade a) précédent et obtient 2,9 g de produit brut que 25 l'on recristallise dans un mélange d'isopropanol et de méthanol.

F = 270°C.

Exemple 30 : 1-/4-(4-fluorophényl 4-oxo butyl)/4-(1H-indol-4-yl) 4-pipéridinol et son fumarate acide.

a) Formation de la base.

30 On mélange sous atmosphère d'azote 3 g de chlorhydrate de 4-(1H-indol-4-yl) 4-pipéridinol préparé comme au stade a) de l'exemple 3, 60 cm³ de méthyl isobutylcétone, 3,8 g de carbonate de sodium et 2,4 cm³ de chlorure de parafluorobutyrophénone et chauffe 24 heures au reflux. On refroidit, lave à l'acétone le milieu réactionnel, chasse les solvants à 50°C sous 35 pression réduite. On purifie par chromatographie le produit brut (éluant : chloroforme-acétone-triéthylamine 6-3-1), le recristallise dans l'acétate d'éthyle et obtient 3,2 g de produit attendu. F = 190°C.

b) Formation du fumarate acide.

On opère comme au stade b) de l'exemple 5 à partir de 3,2 g du produit

obtenu au stade a) précédent dans 300 cm³ d'isopropanol au reflux et de 1 g d'acide fumarique. On obtient 3,7 g de produit attendu. F = 223°C.

Exemple 31 : 4-/1-/(4-fluorophényl) 4-oxobutyl/ 1,2,3,6-tétrahydro 4-pyridinyl/ 1H-indole.

5 On opère comme à l'exemple 11 stade a) à partir de 1,4 g du produit préparé à l'exemple 30, 20 cm³ d'éthanol et 40 cm³ d'acide chlorhydrique N. On obtient 0,95 g de produit attendu. F = 155°C.

Exemple 32 : 1,3-dihydro 4-/1-/(4-fluorophényl) 4-oxobutyl/ 1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl/ 2H-indol-2-one et son chlorhydrate.

10 a) Formation du dérivé chloré.

On opère comme à l'exemple 13 stade a) à partir de 0,95 g du produit préparé à l'exemple 31, 10 cm³ d'acide acétique et 0,385 g de N-chlorosuccinimide. On obtient 1 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-chloroforme-triéthylamine 6-3-1) et

15 recueille 0,9 g de produit attendu.

b) Chlorhydrate du 1,3-dihydro 4-/1-/(4-fluorophényl) 4-oxobutyl/ 1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl/ 2H-indol-2-one.

On opère comme au stade B de l'exemple 21 à partir de 0,9 g du dérivé chloré obtenu au stade a) précédent et obtient 0,74 g de produit brut que 20 l'on recristallise dans un mélange de méthanol et d'isopropanol. On recueille 0,65 g de produit attendu. F = 254°C.

Exemple 33 : 1-propionitrile 4-(1H-indol-4-yl) 4-pipéridinol.

On refroidit à +5°C le mélange constitué de 2,95 g de 4-(1H-indol-4-yl) 4-pipéridinol préparé comme au stade b de l'exemple 3, dans 15 cm³ 25 d'acrylonitrile en présence d'une trace d'éther monoéthylique de l'hydroquinone, puis maintient 1 heure sous agitation. On filtre le produit cristallisé formé, le rince à l'éther puis à l'isopropanol et recueille 2,26 g de produit attendu. F = 190-191°C.

Exemple 34 : 4-(1-propionitrile 1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl) 1H-indole
30 et son fumarate neutre.

a) Formation de la base.

On opère comme au stade a) de l'exemple 17 en chauffant au reflux pendant 5 heures 30 minutes 3,8 g du produit préparé comme à l'exemple 33, On obtient 2,26 g de produit attendu. F = 134-135°C.

35 b) Fumarate neutre de 4-(1-propionitrile 1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl) 1H-indole.

On dissout partiellement 1,165 g de la base obtenue au stade a) ci-dessus dans 30 cm³ d'éthanol, ajoute 538 mg d'acide fumarique puis 58 cm³ d'éthanol et 29 cm³ de méthanol et porte au reflux jusqu'à complète

dissolution. On filtre à chaud, concentre partiellement, refroidit et abandonne 1 heure 30 minutes à +4°C. On filtre le produit cristallisé, rince à l'éthanol, sèche à 100°C sous pression réduite et obtient 0,872 g de produit attendu. F = 190-191°C.

5 Exemple 35 :

Le procédé selon l'invention permet en outre de préparer le produit suivant :

-4-(1-allyl 1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl) 1H-indole et son fumarate.

F = 196°C.

10 Exemple 36 :

On a préparé un soluté injectable (voie intra-musculaire) répondant à la formule suivante :

- Produit de l'exemple 13 20 mg

- Solvant stérile q.s.p. 2 ml.

15 Exemple 37 :

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

- Produit de l'exemple 13 20 mg

- Excipient q.s.p. 350 mg.

(détail de l'excipient : lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium).

20

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

1) Liaison au récepteur opiacé μ in vitro.

On utilise des culots membranaires conservés à -30°C pendant environ 30 jours et préparés à partir de cerveaux de rats.

Ces culots sont remis en suspension dans le tampon Tris pH 7,7. On 25 répartit des fractions de 2 ml dans des tubes à hémolyse et ajoute de l' ^3H dihydromorphine 0,7nM et du produit à étudier (Les produits sont d'abord testés à $5 \times 10^{-6}\text{M}$ (en triple). Lorsque les produits testés déplacent de plus de 50% la radioactivité liée spécifiquement au récepteur, ils sont testés à nouveau selon une gamme de 7 doses afin de 30 déterminer la dose qui inhibe de 50% la radioactivité liée spécifiquement au récepteur. On détermine ainsi la concentration inhibitrice 50%).

La liaison non spécifique est déterminée par addition de morphine à 10^{-5}M (en triple). On incube à 25°C pendant 40 minutes, remet au bain-marie à 0°C, 5 minutes, filtre sous vide, rince au tampon Tris pH 7,7 et 35 compte la radioactivité en présence de scintillant Triton.

Les résultats sont exprimés :

- soit directement en concentration inhibitrice 50% (CI_{50}), (c'est-à-dire en concentration de produit étudié, exprimée en nM, nécessaire pour déplacer 50% de la radioactivité spécifique fixée sur le récepteur étudié,

40 - soit en affinité relative de liaison (= ARL) en prenant comme référence la morphine = 100

CI_{50} morphine x 100

ARL = -----

CI_{50} de produit étudié

Résultats :

5

		CI_{50}	ARL	
	Exemple 11	9,43	22,43	
10				
	Exemple 13	1,4	270	
	Exemple 14	28	13	
15				
	Exemple 26	59	8,2	
	Exemple 29	11	23	
20				
	Exemple 32	3,5	62	

2) Liaison au récepteur opiacé K in vitro.

On utilise des culots membranaires conservés à -30°C pendant environ 30 jours et préparés à partir de cervelets de cobayes.

25 Ces culots sont remis en suspension dans le tampon Tris pH 7,7. On répartit des fractions de 2 ml dans des tubes à hémolyse et ajoute de la ^{3}H Ethylkétocyclazocine 1nM et le produit à étudier. (Les produits sont d'abord testés à $5 \times 10^{-6}\text{M}$ (en triple). Lorsque les produits testés déplacent de plus de 50% la radioactivité liée spécifiquement au 30 récepteur, ils sont testés à nouveau selon une gamme de 7 doses afin de déterminer la dose qui inhibe de 50% la radioactivité liée spécifiquement au récepteur. On détermine ainsi la concentration inhibitrice 50%).

La liaison non spécifique est déterminée par addition de produit connu sous le nom U 50488 H (réf. Up. John) à 10^{-5}M (en triple). On incube à 35 25°C pendant 40 minutes, remet au bain-marie à 0°C, 5 minutes, filtre sous vide, rince au tampon Tris pH 7,7 et compte la radioactivité en présence de scintillant Triton.

Les résultats sont exprimés :

- soit directement en concentration inhibitrice 50% (CI_{50}), (c'est-à-dire en concentration de produit étudié, exprimée en nM, nécessaire pour

déplacer 50% de la radioactivité spécifique fixée sur le récepteur étudié,
 - soit en affinité relative de liaison (= ARL) en prenant comme référence
 le produit U 50 488 H

$$5 \quad ARL = \frac{CI_{50} \text{ (U 50488 H)} \times 100}{CI_{50} \text{ de produit étudié}}$$

Résultats :

		CI ₅₀	ARL	
10				
	Exemple 7	182	1,4	
	Exemple 32	460	1,3	
15	Exemple 29	152	1,1	

3) Activité analgésique

20 -Test de la plaque chaude.

Des souris femelles, pesant 22 à 24 g, sont placées une par une sur une plaque de cuivre maintenue à 56°C : la réaction à la douleur se manifeste par le léchage des pattes avant de l'animal; le temps de cette réaction est noté et l'on ne retient que les souris réagissant en moins de 25 8 secondes.

Les animaux sont répartis par groupes homogènes et traités par les produits à étudier, un groupe ne recevant que le véhicule. Le temps de réaction à la douleur est de nouveau mesuré 30 à 60 minutes après le traitement. La dose active ou DA₁₀₀ est la dose qui augmente le temps de réaction de 100%, 60 minutes après le traitement compte tenu des variations du temps de réaction des animaux témoins.

		DA ₁₀₀	
35	Exemple 14	0,5 mg/kg	
		voie intracérébro ventriculaire	
	Exemple 13	20 mg/kg	
40		voie orale	

0169148

25

L'activité analgésique de ces produits est antagonisée par la naloxone.

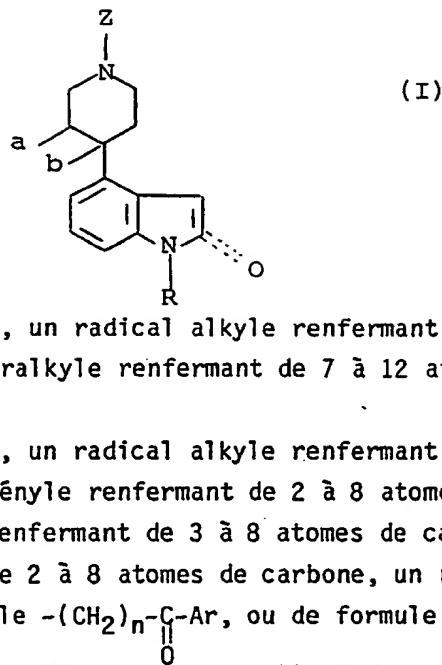
- Bibliographie.

EDDY, N.B. and LEIMBACH, D. "Synthetic analgesics, II Diethienylbutenyl and diethienylbutylamine." J. Pharmacol. Exp. Ther., 1953, 107, 385.

REVENDICATIONS

1.- Les composés de formule (I) :

5



dans laquelle

R représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone,

Z représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, un radical alkényle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, un radical cyanoalkyle renfermant de 3 à 8 atomes de carbone, un radical hydroxyalkyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, un radical de formule $-(CH_2)_n-O-Ar$, de formule $-(CH_2)_n-C(Ar)-O$, ou de formule

$-CH_2-CH(OH)-CH_2-O-Ar$, dans lesquelles n représente un nombre entier

20 pouvant varier de 2 à 8 et Ar représente un radical aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis dans le groupe formé par les radicaux alkyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, alkoxy renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, les atomes d'halogène, le radical hydroxy, les radicaux hydroxyalkyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, les radicaux alkényle, alkényloxy, alkynyle, alkynyloxy, nitro, amino, trifluorométhyle, ou Z représente un radical aralkyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis dans le groupe formé par les radicaux alkyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, alcoxy renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, 25 les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, nitro et amino ou Z représente un radical cyclo-alkylalkyle renfermant de 4 à 12 atomes de carbone et,

- ou bien a et b représentent chacun un atome d'hydrogène,
- ou bien a représente un atome d'hydrogène et b représente un radical

35 hydroxyle ou un radical alkoxy renfermant de 1 à 8 atomes de carbone,

- ou bien a et b forment ensemble une double liaison carbone-carbone et le groupement 2-oxo en pointillés sur le noyau indole signifie la présence éventuelle du groupement 2-oxo, étant entendu que lorsque le groupement 2-oxo est présent sur le noyau indole, la double liaison carbone-carbone

du noyau indole n'existe plus, ainsi que les sels d'addition avec les acides des composés de formule (I).

2.- Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1, pour lesquels R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle

5 renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

3.- Les composés de formule (I), tels que définis aux revendications 1 et 2, pour lesquels Z représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical $-(CH_2)_n-O-Ar$ ou

10 $-CH_2-CH(OH)-CH_2-O-Ar$ dans lesquels n représente un nombre entier pouvant

varier de 2 à 4 et Ar un radical phényle ou thiényle éventuellement substitués, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

4.- Les composés de formule (I), tels que définis aux revendications 1 à 15 3, pour lesquels Z représente un radical $-CH_2-CH(OH)-CH_2-O-Ar$, Ar étant un

radical phényle substitué par un groupement propényloxy, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

5.- Les composés de formule (I), tels que définis aux revendications 1 à 20 4, pour lesquels a et b représentent chacun un atome d'hydrogène, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

6.- Les composés de formule (I), tels que définis aux revendications 1 à 4, pour lesquels a et b forment ensemble une double liaison carbone-carbone, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

25 7.- Les composés de formule (I), tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 4, pour lesquels a représente un atome d'hydrogène et b un radical hydroxyle ou un radical méthoxy, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

8.- L'un quelconque des composés de formule (I) dont les noms suivent :

30 -le 1,3-dihydro 4-/1-/2-hydroxy 3-/2-(2-propényloxy) phénoxy/ propyl/ 1,2,3,6-tétrahydro 4-pyridinyl/ 2H-indol-2-one et son chlorhydrate;

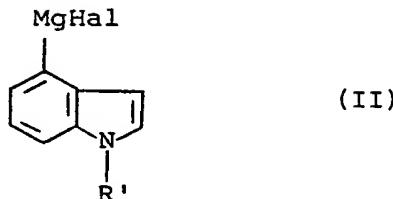
- le 4-(4-méthoxy 4-pipéridinyl) 1H-indole et son fumarate;

- le 4-(1H-indol-4-yl) α -//2-(2-propényloxy) phénoxy/ méthyl/ 1,2,3,6-tétrahydro 1-pyridine éthanol et son oxalate.

35 9.- Procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 8, ainsi que de leurs sels, caractérisé en ce que l'on condense la N-benzyl 4-pipéridinone avec un composé de formule (II) :

3

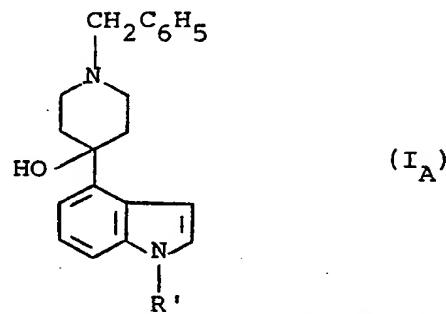
5



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R' un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone, pour obtenir un composé de formule (I_A) :

10

15



puis, si désiré, soumet le composé de formule (I_A) à l'action d'un agent de clivage du groupement benzyle porté par l'azote du groupement pipéridinylique, pour obtenir un composé de formule (I_B) :

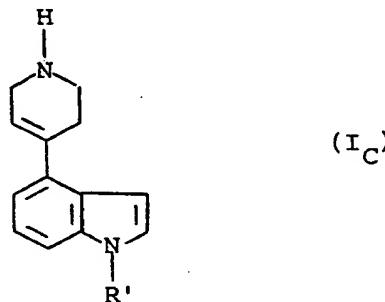
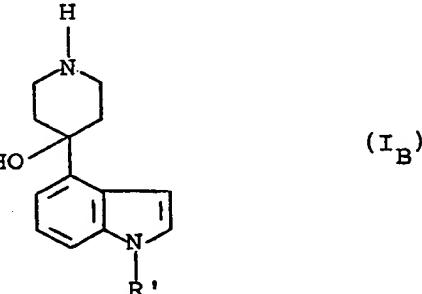
25

30

que l'on soumet, si désiré, à l'action d'un agent de déshydratation, pour obtenir un composé de formule (I_C) :

35

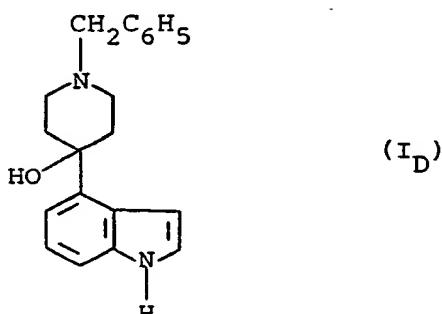
40



ou bien, dans le cas où R' représente un groupe benzyle, soumet le composé de formule (I_A), à l'action d'un agent de clivage sélectif du groupement benzyle porté par le noyau indole, pour obtenir un composé de formule (I_D) :

5

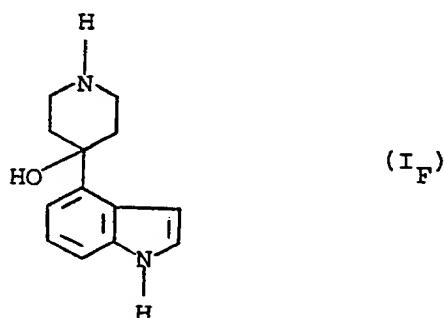
10



que l'on soumet, si désiré, à l'action d'un agent de clivage du groupement benzyle porté par le noyau pipéridinyle, pour obtenir un composé de

15 formule (I_F) :

20.



puis soumet, si désiré, chacun des composés obtenus répondant à la formule 25 (I) dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène, à l'action d'un agent capable d'introduire un radical Z', Z' ayant la même signification que Z, à l'exception d'hydrogène, pour obtenir les composés de formule (I)

correspondants dans lesquels l'atome d'azote du noyau pipéridinyle porte 30 un radical Z', et, si désiré, l'on soumet chacun des composés répondant à la formule (I) dans laquelle Z est différent d'un atome d'hydrogène et dans laquelle R représente un atome d'hydrogène à l'action d'un agent d'alkylation ou d'aralkylation pour obtenir les composés de formule (I) dans laquelle R représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone et,

35 si désiré,

- soit l'on soumet l'un ou l'autre des composés obtenus répondant à la formule (I) dans laquelle b représente un radical hydroxyle à l'action d'un agent d'éthérification pour obtenir les composés de formule (I) correspondants dans laquelle b représente un radical alkoxy renfermant de

40 1 à 8 atomes de carbone,

- soit l'on soumet l'un ou l'autre des composés obtenus répondant à la formule (I) dans laquelle b représente un radical hydroxyle à l'action d'un agent de déshydratation pour obtenir les composés de formule (I) correspondants dans laquelle a et b forment ensemble une double liaison 5 carbone-carbone,

- soit l'on soumet l'un ou l'autre des composés obtenus répondant à la formule (I) dans laquelle a et b forment ensemble une double liaison carbone-carbone, à l'action d'un agent de réduction, pour obtenir les composés de formule (I) correspondants dans laquelle a et b représentent 10 chacun un atome d'hydrogène,

- soit l'on soumet l'un ou l'autre des composés obtenus répondant à la formule (I) dans laquelle b représente un radical hydroxyle, à l'action d'un agent de clivage du groupement hydroxyle, pour obtenir les composés de formule (I) correspondants dans laquelle a et b représentent chacun un 15 atome d'hydrogène

et, si désiré, soumet chacun des composés de formule (I) ainsi obtenus, à l'action d'un agent d'halogénéation susceptible d'introduire un atome d'halogène en 3 du noyau indole et hydrolyse le dérivé halogéné ainsi obtenu pour préparer les composés de formule (I) comportant un groupement 20 2-oxo et si désiré, soumet chacun des composés de formule (I) obtenus précédemment, à l'action d'un acide pour en former le sel.

10.- Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que l'introduction du radical Z' est réalisée :

- grâce à une réaction d'hydroxyméthylation suivie d'une réduction du 25 méthylol intermédiaire formé, lorsque Z' est un radical méthyle,, - au moyen d'un halogénure Z'-Hal lorsque Z' est un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, un radical alkényle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, un radical hydroxyalkyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, un radical cyanoalkyle renfermant de 3 à 8 atomes de carbone, 30 un radical aralkyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone, un radical cycloalkylalkyle renfermant de 4 à 12 atomes de carbone, un groupement -(CH₂)_n-O-Ar ou -(CH₂)_n-C=Ar,
35

- au moyen d'un époxyde de formule $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_2\text{-O-Ar})_2$ dans laquelle Ar

a la signification déjà indiquée, lorsque Z' est le groupement

$-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_2\text{-O-Ar})_2$,

- au moyen de l'acrylonitrile lorsque Z' est un radical cyanométhyle.

0169148

6

à l'une quelconque des revendications 1 à 7 et leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

12.- A titre de médicaments, les produits tels que définis à la revendication 8.

5 13.- Les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis par la revendication 11 ou 12.



RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

0169148

Numéro de la demande

EP 85 40 1481

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl. 4)
X, Y	EP-A-0 021 924 (ROUSSEL UCLAF) * En entier *	1-13	C 07 D 401/04 A 61 K 31/445
Y	EP-A-0 112 191 (ROUSSEL UCLAF) * En entier *	1-13	
Y	EP-A-0 071 521 (ROUSSEL UCLAF) * En entier *	1-13	
Y	EP-A-0 071 520 (ROUSSEL UCLAF) * En entier *	1-13	

			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl. 4)
			C 07 D 401/00
Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE	Date d'achèvement de la recherche 03-10-1985	Examinateur MAISONNEUVE J. A.	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul	T : théorie ou principe à la base de l'invention		
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie	E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date		
A : arrrière-plan chronologique	D : cité dans la demande		
O : divulgation non-écrit	L : cité pour d'autres raisons		
P : document intercalaire	& : membre de la même famille, document correspondant		

THIS PAGE BLANK (USPTO)